

S8 in 76214

EUROPEAN PATENT OFFICE

D 30

Patent Abstracts of Japan

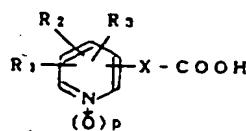
PUBLICATION NUMBER : 63179869
PUBLICATION DATE : 23-07-88



APPLICATION DATE : 20-01-87
APPLICATION NUMBER : 62011127

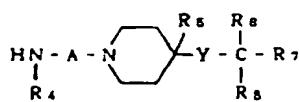
APPLICANT : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : ISHII KATSUMI;



INT.CL. : C07D401/12 // A61K 31/445

TITLE : PIPERIDINE DERIVATIVE



ABSTRACT : NEW MATERIAL: The compound of formula I [X is single bond, lower alkylene or $(CR_9=CR_{10})$; A is alkylene which may be interrupted with one or more double bonds; R₁-R₄ are H, lower alkyl or OH; R₁-R₃ may be halogen, CF₃, hydroxy(lower)alkyl, etc.; R₅ and R₆ are H or together form a bond; R₆ may be OH; R₇, R₉ and R₁₀ are H, lower alkyl or phenyl; R₈ is phenyl or pyridyl; Y is single bond or O (R₅=R₆=H); p is 0 or 1; r is 1 or 2; the above phenyl may have 1-3 substituent groups such as halogen] and its salt.

EXAMPLE: N-[3-(6-methyl-3-pyridyl)acryloyl]-4-(4-diphenylmethylen-1-piperidinyl)butylamine. 1/4 hydrate.

COPYRIGHT: (C) JPO

④ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

② 公開特許公報 (A) 昭63-179869

③ Int. Cl.¹ 識別記号 延内整理番号 ④ 公開 昭和63年(1988)7月23日
C 07 D 401/12 211 6761-4C
// A 61 K 31/445 A B F

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 9 頁)

⑤ 発明の名称 ピペリジン誘導体

⑥ 特願 昭62-11127

⑦ 出願 昭62(1987)1月20日

⑧ 発明者 宇野 雅 大阪府高槻市日吉台3番町11番15号
西川 義則 大阪府池田市伏尾台2丁目7番地の8
新藤 徳彦 奈良県奈良市桂木町11-509
中村 秀雄 奈良県天理市庵治町449番地の65
石井 勝美 滋賀県大津市湖城が丘12番1-308号
大日本製薬株式会社 大阪府大阪市東区道峰町3丁目25番地
弁理士 小島 一晃

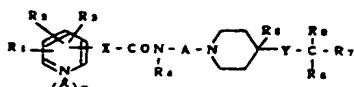
明細書

1. 発明の名称

ピペリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



[式中、Xは單結合、低級アルキレン基又は-(CR₁=CR₂)_r-(式中、R₁及びR₂は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基であり、rは1又は2である)を意味し、Aはアルキレン基又は少なくとも1箇の二重結合で中断されているアルキレン基を意味し、R₁、R₂及びR₃は同一又は異なって水素原子、ヘロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アル

カノイルオキシ基、アミノ基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルチオ基を意味し、R₄は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ基を意味し、

R₅は水素原子を意味し、

R₆は水素原子又はヒドロキシ基を意味するか、あるいはR₅とR₆が一緒にになって結合を形成してもよく、

R₇は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味し、

R₈はフェニル基又はビリジル基を意味し、

Yは單結合又は複素原子を意味し、

Pは0又は1を意味する。

但し、i) 前記定義におけるフェニル基又はフェニル部分は1~3個のヘロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基又はヒドロキシ基で置換されていてもよく、また

ii) Yが複素原子を意味するとき、R₅及びR₆は共に水素原子を意味する。]

で表されるビペリジン誘導体及びその塩類。

3 発明の詳細な説明

医療上の利用分野

本発明は、5-リボキシゲナーゼ阻害作用、抗ヒスタミン作用、ケミカルメディエーター遮断抑制作用等に基づく抗アレルギー作用を有する、新規で有用なビペリジン誘導体に関する。

従来の技術

従来、種々の化学構造を有する抗アレルギー剤が市販あるいは研究されている。しかしながら、本発明者らの知る限りにおいて、アミド部分の置換基子が(4-置換-1-ビペリジニル)アルキル基又は(4-置換-1-ビペリジニル)アルケニル基で置換されたヨーピリクリアルカノアミド、ヨーピリクリアルケンアミド又はビペリジンカルボキサミド誘導体が抗アレルギー作用を示すとの報告は見当たらない。

発明が解決しようとする問題点

近年、大気汚染、家庭構造の変化(密閉性、冷蔵庫など)等が原因で気管支喘息、アレルギー

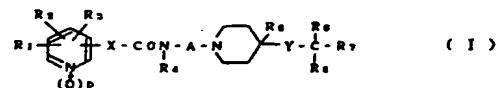
$-(CR_3=CR_4)_n-$ (式中、R₃及びR₄は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基であり、nは1又は2である)を意味し、Aはアルキレン基又は少なくとも1個の二重結合で中断されているアルキレン基を意味し、R₁、R₂及びR₃は同一又は異なって水素原子、ヘロゲン原子、低級アルキル基、トリソルオロメチル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、フェニル基、フェノキシ基又はフェニルチオ基を意味し、R₄は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ基を意味し、R₅は水素原子を意味し、R₆は水素原子又はヒドロキシ基を意味するか、あるいはR₅とR₆が一緒にになって結合を形成してもよく、R₇は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味し、R₈はフェニル基又はビリクリル基を意味し、

性湿疹、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎のようなアレルギー性疾患が増加してきている。これら疾患の予防及び治療に經口投与で有効な抗アレルギー剤の出現が要望されている。また、接触皮膚炎のような過延型アレルギーの治療に用いられているステロイド類はしばしば並発的副作用を生ずるため、過延型アレルギーに有効な非ステロイド系薬剤の出現も要望されている。

問題点を解決するための手段、作用及び発明の効果

本発明者らは、従来の抗アレルギー剤とは異なる化学構造を有し、かつ優れた効果を発揮する新規化合物を見いだすべく既往研究を重ねた結果、後記式(I)で表されるビペリジン誘導体が該目的に合致することを見いだし、本発明を完成した。

本発明は、一般式(I)



[式中、Xは單結合、低級アルキレン基又は

Yは單結合又は複素原子を意味し、pは0又は1を意味する。]

但し、(1) 前記定義におけるフェニル基又はフェニル部分は1~3個のヘロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基又はヒドロキシ基で置換されていてもよく、また

(2) Yが複素原子を意味するとき、R₆及びR₈は共に水素原子を意味する。]

で表されるビペリジン誘導体及びその塩類を提供するものである。

式(I)で表される化合物の塩類としては生理的に許容される塩類が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、硝石酸塩、安息香酸塩、メタニスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(I)の化合物及びその塩は水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本發

明の化合物に包含される。

式(I)においてXが $-(CR_9=CR_{10})_n-$ (式中、R₉、R₁₀及びnは前掲に同じものを意味する)である化合物及び式(I)においてAが少なくとも1個の二重結合で中断されているアルキレン基である化合物は幾何異性を生じ、また式(I)の化合物は場合によっては1個以上の不斉炭素原子を有する。したがって、これらの化合物は数種の立体異性体の形で存在し得る。本発明の化合物には、これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体が包含される。

本明細書における用語を以下に説明する。

「低級」とは特にことわらない限り、炭素原子数1~6を意味する。アルキレン基、低級アルキル基又は低級アルキル部分は直鎖状でも分岐状でもよい。「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン等が挙げられる。「少なくとも1個の二重結合で中断されているアルキレン基」とは、炭素原子

ニル、2-,3-又は4-メトキシフェニル、3,4-ジメチルフェニル等が挙げられる。Xの置換位置はピリジン環の2,3又は4位のいずれでもよい。

本発明化合物は例えば以下の方法により製造することができる。

方法(a):

一般式(I)



(式中、X、R₁、R₂、R₃及びpは前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物又はその反応性誘導体と、一般式(II)



(式中、A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆及びYは前掲に同じものを意味する。)

で表されるアミン環とを反応させることにより、

式4~10の6のを意味し、例えば2-ブチニレン、2-ベンゼニレン、3-ベンゼニレン、2-ヘキセンニレン、2,4-ヘキサジエニレン等が挙げられる。「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ベンチル等が挙げられる。「ヘロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が好ましい。「ヒドロキシ(低級)アルキル基」としては、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等が挙げられる。「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ベントキシ等が挙げられる。「低級アルカノイルオキシ基」としては、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ等が挙げられる。「場合により置換されているフェニル基又はフェニル部分」としては、例えばフェニル、2-,3-又は4-フルオロフェニル、2-,3-又は4-クロロフェニル、2-,3-又は4-ブロモフェニル、2-,3-又は4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェ

ニル

式(I)で表される化合物を得ることができる。

式(II)の化合物の反応性誘導体としては、例えば活性エスタル、酸無水物、酸ヘライド(特に酸クロリド)、低級アルキルエスタルを挙げることができる。活性エスタルの具体例としてはローネトロフェニルエスタル、2,4,5-トリクロロフェニルエスタル、ベンタクロロフェニルエスタル、シアノメチルエスタル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエスタル、N-ヒドロキシフルイミドエスタル、1-ヒドロキシベンゾトリアシールエスタル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルキン-2-3-オカルボキシイミドエスタル、N-ヒドロキシペリクシエスタル、8-ヒドロキシノリンエスタル、2-ヒドロキシフェニルエスタル、2-ヒドロキシ-4,5-ジクロロフェニルエスタル、2-ヒドロキシビリジンエスタル、2-ビリジルチオールエスタル等が挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル酸銀アルキル、クロル酸銀インプチルのようなクロル酸銀アルキ

ルエスチルとの混合酸無水物、クロル皮膜ベンツルのようなクロル皮膜アルキルエスチルとの混合酸無水物、クロル皮膜フェニルのようなクロル皮膜アリールエスチルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ビペリジン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物等が挙げられる。

式(II)の化合物を用いる場合には、ジシクロヘキシルカルボワイミド、1-エチル-3-(3-クノテルアミノプロピル)カルボワイミド塩基塩、N,N'-カルボニルカイミダゾール、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリンのような結合剤の存在下に反応させることができ。結合剤としてジシクロヘキシルカルボワイミド又は1-エチル-3-(3-クメチルアミノプロピル)カルボワイミド塩基塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコヘクタノイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアゾン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2-3-カルボキシイミド等を添加して反応

させてもよい。

式(II)の化合物又はその反応性誘導体と式(III)のシアミン類との反応は、無溶媒下、又は適当な溶媒中で行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、クエナルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、クロキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルカルムアミド、ジメチルスルキド、水等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、あるいは2種以上混合して用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(IV)

のシアミン類の過剰量で重ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常的-60度ないし約200度、好ましくは約-20度ないし約150度である。なお、式(II)の化合物又は式(III)の化合物の精造中に反応に障害する基が存在するときは、これらの基は常法に従って保護しておき、反応後に保護を解消するのが好ましい。

原料化合物(II)は、例えばChem. Pharm. Bull., 30, 3801(1982); J. Org. Chem., 32, 177(1967); J. Org. Chem., 37, 4388(1972); Synthesis, 122(1974); J. Med. Chem., 8, 112(1965); J. Med. Chem., 13, 1124(1970)及びJ. Heterocycl. Chem., 15, 29(1978)に記載の方法あるいは後記参考例1及び2に記載の方法に準じて製造することができる。原料化合物(III)は、例えば参考例3に記載の方法に準じて製造することができる。

(以下余白)

11

方法(b):

一般式(N)



(式中、X、A、R₁、R₂、R₃及びPは前項に同じものを意味し、Zはアルコールの反応性エスチル残基を意味する。)

で表される化合物と一般式(V)



(式中、R₁、R₂、R₃及びYは前項に同じものを意味する。)

で表されるビペリジン酸とを反応させることにより、式(I)で表される化合物を得ることができる。

式(N)においてZで表されるアルコールの反応性エスチル残基としては、例えば酒石、癸酸、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタノカルボニル

特開昭63-179869(5)

オキシ、エタンスルキニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルキニルオキシ、2-トルエンスルキニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルキニルオキシのようなアリールスルキニルオキシ基等が挙げられる。

式(N)の化合物と式(V)の化合物との反応は、無溶媒下、又は適当な溶媒中で行われ、溶媒の具体例としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトンのようなケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、エタノール、イソブロピルアルコールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ單独で、又は2種以上を組合して使用できる。本反応は塩基の存在下に行なうのが好ましく、塩基の具体例としては、(a)法の部分で述べた塩基の具体例をそのまま挙げることができるが、式(V)の化合物の過剰量で進行することもできる。また、式(N)において乙が酸素又は臭素である化合物を用いるときは、ヨウ

化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなアルカリ金属ヨウ化物を添加すると反応は円滑に進行する。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約20℃ないし約200℃、好ましくは約50℃ないし約150℃である。

原料化合物(N)は、例えば式(I)の化合物又はその反応性誘導体と式: $\text{HN}-\underset{\substack{\text{R}_4 \\ |}}{\text{A}}-\text{Z}$ (式中、A, R₄及びZは前掲と同じものを意味する)で表される化合物とを(a)法に従って反応させることにより製造することができる。

方法(c):

一般式(VI)



(式中、R₁, R₂, R₃, R₄及びPは前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物と一般式(VI)

15



[式中、A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, Y及びTは前掲と同じものを意味し、Tは
 $\text{P}(\text{U}_1)_2\text{H}_2\text{O}$ 又は $\text{P}(\text{U}_2)_2\text{H}_2\text{O}$ を意味し、ここに
H₂Oは酸素原子、臭素原子のようなハロゲン原子を意味し、U₁はフェニル基又は低級アルキル基を意味し、U₂は低級アルコキシ基を意味する。]で表される化合物とを塩基の存在下に反応させることにより、式(I)においてXが $-(\text{CR}_6=\text{CR}_7)_r-$ である化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、カリウムヒドロキシド、水酸化ナトリウム、ブチルリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムアミド等が挙げられる。

式(VI)の化合物と式(IV)の化合物との反応は、通常のクィティヒ(Quittig)反応条件下に行

16

うことができる。使用する溶媒としては、エタノール、イソブロピルアルコールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジエトキシエтанのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンのような炭化水素類、環化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃ないし約200℃である。

上記(a)、(b)及び(c)法により得られる生成物がその構造中にアルコキシ基又はアルカノイルオキシ基を有するときは、常法に従って既アルキル化又は加水分解に付すことにより、対応するヒドロキシ体に変換することができる。

上記各製法により生成する化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿のような操作に従って単離、精製される。

式(I)の化合物は、原料化合物の選定、反応・

特開昭63-179869(6)

處理生体等により、避難塩基もしくは塩、又は水和物もしくは縮縛和物の形で得られる。塩は、常法、例えば炭酸アルカリのような塩基で処理することにより、避難塩基に変えることができる。一方、避難塩基は、常法に従って各種の酸と処理することにより、塩に導くことができる。

以下に、本発明の代謝的化合物並びに市販の抗アレルギー剤であるトランニラスト及びケトチフェンについての基礎試験の結果を示し、本発明化合物の基礎作用を説明する。

試験例1 兔耳皮膚アナフィラキシー（PCA）抑制作用（*in vivo* 抗アレルギー作用）

本試験はPerperらの方法 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 183, 584(1975)] に準じて行った。

ウイスラー系雄性ラット（体重130～180g）の腹部2カ所に、Levineらの方法 [Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 39, 156(1970)] に従って作製した抗緑白アルブミンマウス抗血清の希釈液0.1mlを皮内注射し、その後48時間後に、蛋白アルブミン2mgを含む0.5%エバנסブルー溶液1ml

を皮内腔内に注射した。色素の注射30分後にラットを殺し、腹部皮膚を剥離した後、色素斑の面積を測定した。2カ所の色素斑の測定値の平均値を各ラットの反応値とした。試験化合物は0.5%トランニラスト水溶液に溶解又は懸濁し、20mg/kgの割合で色素の注射1時間前に経口投与した。

試験化合物投与群の反応値を0.5%トランニラスト水溶液投与群（対照群）のそれと比較して求めた抑制率を表1に示す。なお、表中の値は3匹についての平均値である。

表1 PCA抑制作用

試験化合物	PCA抑制 (%)	試験化合物	PCA抑制 (%)
1 ^a	89.5	3	85.8
2	42.2	8	56.2
トランニラスト ^b	29.5	フマル酸ケトチフェン	54.7

^a) 実験例1の化合物を意味する（以下同じ）。

^b) 投与量は320mg/kgである。

18

20

試験例2 *In vitro* 抗アレルギー作用

(II) 5-リボキシゲナーゼ阻害作用

本試験は Miyamoto 及び Obata の方法 [“Perspectives in Prostaglandin Research,” ed. by V. Shiozawa et al., Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1983, p.78] に準じて行った。

ヘートレイ系雄性モルモット（体重400～700g）から得た腹腔抽出細胞のサイトソル四分を5-リボキシゲナーゼとして用いた。また、標準反応液として50mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4), 1mM過酸化カルシウム, 1mMグルタチオン, 1mMアデノシントリリン酸, 10μMインドメタシン及び酵素から成る混液を用いた。反応液に[1-⁴C]アラキドン酸0.02μCiを加え30℃で5分間インキュベートした後、クェチルエーテル-メタノール-0.2Mクエン酸(30:4:1)から成る冷却液0.8mlを添加して反応を停止させた。有機相300mlを薄層クロマトグラフィー用プレートのシリカゲル60F254(E.Merck社, 西独)に付し、展開し

たのち放射活性をラクオクロマトグラム・スキャナー(Packard社, 米国)により測定した。5-リボキシゲナーゼ活性は次式により算出した。

$$\text{5-リボキシゲナーゼ活性} = \frac{\text{5-HETEビータの放射活性}}{\text{全ビータの放射活性}}, \\ \text{5-HETE: 5-ヒドロキシエイコサトエノ酸}$$

試験化合物添加時の5-リボキシゲナーゼ活性を無添加時の活性と比較して阻害率を求めた。その結果、実験例1の化合物は10⁻⁴Mの濃度で46.7%の阻害率を示した。一方、フマル酸ケトチフェンは10⁻⁴Mの濃度においてさえ有意な阻害作用を示さなかった。

④ 抗ヒスタミン作用

常法に従って、ヘートレイ系雄性モルモット（体重300～500g）から回盲部を摘出し、3～4cmの標本を作製した。タイロード培養液の入ったマグネス管(20ml)に標本を空気し、混合ガス(95% O₂+5% CO₂)を通気し、35℃に保温した。筋張力は平滑的に測定した。試験化合物の添加前及び添加後30分にヒスタミン(5×10⁻⁵g/ml)の

特開昭63-179869(7)

單回適用による吸収反応を測定した。抑制率は試験化合物添加後のヒスタミンの吸収反応を添加前のそれと比較して算出した。その結果、実験例1の化合物は 10^{-4} Mの濃度で完全に抑制した。

式(I)の化合物及びその生物学的に許容される塗膜は、5-リボキシゲナーゼ阻害作用、抗ヒスタミン作用、ケミカルメディエーター遮断抑制作用等に基づく、優れた抗アレルギー作用を示し、かつ毒性も弱いので、抗アレルギー剤として気管支喘息、アレルギー性鼻炎、扁桃腺、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、アレルギー性眼炎のようなアレルギー性疾患の予防並びに治療に使用することができる。

式(I)の化合物及びその生物学的に許容される塗膜の投与経路としては、経口投与、非経口投与、皮内投与あるいは局所投与のいずれでもよいが、経口投与又は局所投与が好ましい。式(I)の化合物又はその塗膜の投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年令等により異なるが、通常 $0.005\sim 60\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、好ましくは $0.01\sim 5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$

23

ル、精製ラノリン、グリセローザラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、植物ペラフィン、白色ワセリン、フルオロカーボン、聚イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。膏型としては、軟膏、カプセル剤、凝胶剤、散剤、シロップ剤、栓剂、坐剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、吸入剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体型剤にあっては、用嘴、水又は他の適当な媒体に溶解又は空溶する形であってもよい。また软膏、乳化剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、式(I)の化合物の生物学的に許容される塗を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて生理性塩水あるいはブドウ糖溶液に溶解させてもよく、また緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、式(I)の化合物又はその生物学的に許容される量を0.2%以上、好ましくは0.5~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上適切ある他の成分を含有している。

である。式(I)の化合物又はその塗膜は通常、医薬用固体と混合して調製した製剤の形で投与される。医薬用固体としては、医薬分野において常用され、かつ式(I)の化合物又はその塗膜と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミニウム酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低吸湿性ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、オリビニルビロリドン、オリビニルアルコール、經質細水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トライガント、ペントナイト、ピーガム、カルボキシビニルポリマー、園化テクサン、ソルビタン脂肪酸エスチル、ラクリル酸ナトリウム、ダリセリン、脂肪酸ダリセリンエステ

24

てもよい。

以下に参考例及び実験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実験例に限定されるものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

参考例1

3-(6-メチル-3-ビリジル)アクリル酸の製造：

水素化リテウムアルミニウム11.6gを乾燥ジエチルエーテル500 mlに加え、これに室温で操作下6-メチルニコチン酸エチルエスチル32.7gの乾燥リエチルエーテル250 ml溶液を徐々に滴下する。滴下後、1.5時間加熱還元下に操作した後、水冷し、水600 mlを逐次多く加える。エーテル層を分離した後、水層にジエチルエーテルを150 mlずつ3回加え抽出する。エーテル層を合わせ粗水素酸カリウムで乾燥した後、回収して6-ヒドロキシメル-2-メチルビリジン18.0gを得る。

ビリクシン170 mgに四水クロム酸11.5gを操作下

特開昭63-179869(8)

20℃で油浴に加え、次いで上記5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリクリン10gのピリクリン70%溶液を一度に加える。油浴に温度を上げて2時間後に還流させ、そのまま1.5時間反応させる。冷却後、水250mlを加えケタールエーテル150mlずつで5回抽出する。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過して、6-メチル-3-ピリクリンカルバルデヒド4.2gを得る。

ピリクリン25gに上記6-メチル-3-ピリクリンカルバルデヒド4.2g、マロン酸7.2g及びビペリシン0.5gを加え、100℃で3時間搅拌する。反応液を濾過した後、水50mlを加え、析出物を濾取して目的物4.6gを得る。融点 221~222℃

本化合物の立体配置がE型であることをNMRスペクトルにより確認している。

参考例2

3-(6-クロロ-3-ピリクリル)アクリル酸の製造：

本国特許第3,637,714号明細書に記載の方法に準じて合成した5-クロロニコチン酸エチルエス

タル9.0g及びヒドラジン1水和物7.3gから成る混合物を110℃で2時間搅拌する。冷却後、冷水30mlを加え、析出物を濾取し、冷水で洗浄して5-クロロ-3-ピリクリンカルボヒドロキド7.9gを得る。該ヒドロキド7.9gをピリクリン50%に加え、室温で搅拌下ロートルエンスルホニルクロリド8.7gを少量ずつ加える。全部溶解したのち減圧でピリクリンを留去し、残渣に水30mlを加える。析出物を濾取し、水で洗浄してロートルエンスルホニル誘導体14.0gを得る。これをエチレングリコール70mlに加え、搅拌下120℃で熱水炭酸ナトリウム14.0gをすばやく加える。反応混合物を160℃で10分搅拌した後冷却し、水50mlを加え、ケタールエーテル100mlずつで3回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過して5-クロロ-3-ピリクリンカルバルデヒド3.5gを得る。

該アルデヒド3.5g、マロン酸5.1g、ビペリシン0.80g及びピリクリン20%から成る混合物を110℃で2時間搅拌する。反応液を濾過し、残渣

27

に水20mlを加える。析出物を濾取し、冷水で洗浄して目的物2.0gを得る。

参考例3

4-(4-クフェニルメチレン-1-ピペリニル)ブチルアミンの製造：

4-クフェニルメチレンピペリダン8.5g、N-(4-プロセバチル)フタルイミド18g、ヨウ化ナトリウム8g及び硫酸カリウム8gをメチルエチルケトン200mlに加え、搅拌しながら4時間加熱還流する。反応液を濾過し、残渣に水150mlを加える。水層をクロロホルム100mlずつで3回抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出し、精製して、N-[4-(4-クフェニルメチレン-1-ピペリニル)ブチル]フタルイミド13.7gを得る。

該フタルイミド13.7gとヒドラジン1水和物2.5gをエタノール36mlに加え、搅拌しながら2時間加熱還流する。冷却後、反応液に少量の水を加え、減圧で溶媒を留去する。残渣にクロロホルム

28

200mlを加え、不溶物を留去し、クロロホルム50mlずつで2回洗浄する。滤液と洗液を合わせ、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過して目的物12gを得る。

マス・スペクトル m/z: 320 (M⁺)

対応する原料化合物を用い、参考例3と同様に反応・精製して次の化合物を得る。

- 4-(4-クフェニルメチル-1-ピペリニル)ブチルアミン
- 4-(4-クフェニルヒドロキシメチル-1-ピペリニル)ブチルアミン

実験例1

N-[3-(6-メチル-3-ピリクリル)アクリロイル]-4-(4-クフェニルメチレン-1-ピペリニル)ブチルアミン-1/4水和物の製造：

3-(6-メチル-3-ピリクリル)アクリル酸0.81g、4-(4-クフェニルメチレン-1-ピペリニル)ブチルアミン1.2g及び1-エチル-3-(3-クメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.03gを硝化ソテレン20mlに加え、

窒素で一夜搅拌する。反応液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1)で抽出・精製して油状物を得る。これはやがて結晶化するのでアセトニトリルから再結晶して目的物0.77gを得る。

融点 128~131.5°C

実験例2

N-[3-(3-ピリジル)アクリロイル]-4-(4-クフェニルメチルオキシ-1-ビペリジニル)ブチルアミン・2ショウ酸塩・9/4水和物の製造：

3-(3-ピリジル)アクリル酸0.75g、N-ヒドロキシコハク酸イミド0.58g及びシクロヘキシカルボン酸イミド1.03gを乾燥ジオキサン12mlに加え、窒素で一夜搅拌する。不溶物を滤去後、滤液を濃縮する。残渣を乾燥テトラヒドロフラン20mlを加え、窒素で搅拌しながら4-(4-クフェニルメチルオキシ-1-ビペリジニル)ブチルアミン1.7gを徐々に加えた後、同温度で5時間

31

対応する原料化合物を用い、実験例1と同様に反応・精製して目的物を得る。

融点 100~101°C (アセトニトリルから再結晶)

実験例3

N-[3-(5-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-6-メチル-3-ピリジル)アクリロイル]-4-(4-クフェニルメチレン-1-ビペリジニル)ブチルアミン・1/4水和物の製造：

対応する原料化合物を用い、実験例1と同様に反応・精製して目的物を得る。融点 105~107°C (アセトニトリルから再結晶)

実験例8~11

対応する原料化合物を用い、実験例1と同様に反応・精製して表2に示す化合物を得る。

なお、表2において記載の硝化のため以下

の略号を使用する。

Me : メチル基

Ph : フェニル基

A : エタノール

AN : アセトニトリル

特開昭63-178869(9)

搅拌する。反応液に10%炭酸ナトリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル50mlずつで2回抽出する。酢酸エチル層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(40:1)で抽出・精製して油状物を得る。これをショウ酸0.88gのエタノール10ml浴液に溶解し、析出結晶を滤取して目的物2.0gを得る。

融点 100~103°C (エタノールから再結晶)

実験例4

N-[3-(3-ピリジル)アクリロイル]-4-(4-クフェニルメチレン-1-ビペリジニル)ブチルアミンの製造：

対応する原料化合物を用い、実験例1と同様に反応・精製して目的物を得る。

融点 155~157°C (アセトニトリルから再結晶)

実験例5

N-[3-(3-ピリジル)-2-メチルアクリロイル]-4-(4-クフェニルメチレン-1-ビペリジニル)ブチルアミンの製造：

32

E : チエチルエーテル

表2



実験例	R1	R2	R3	Q	融点(°C) (再結晶溶媒)
6	H	H	H	1/4H ₂ O	140~151 (AN)
7	-	-	OH	3/2硝酸鉄 2H ₂ O	100~112 (A-E)
8	6-Me	-	H	3/4H ₂ O	108~110 (AN)
9	-	-	OH	3/2硝酸鉄 5/2H ₂ O	120~125 (A-E)
10	6-Me	2-Me	H	-	-
11	6-Cl	H	-	-	110~113 (AN)

特許出願人 大日本製薬株式会社
代 四 人 小 島 一 見